

现代生物技术制药丛书

基因工程药物

Genetically Engineered Pharmaceuticals

第二版

《基因工程药物》第二版在广受欢迎的第一版基础上修订，分为上、下两篇，上篇为原理和技术篇，主要介绍了基因工程药物的发展沿革和进展趋势、基因工程技术的原理以及基因工程药物的制备过程。重点阐述了基因工程和下游技术应用于药物开发和制备过程中的关键技术。下篇为药物篇，展示了当前主要基因工程药物的全貌，详尽地叙述了各个品种的结构特点、生物活性、合成途径、临床应用等内容。本书上篇阐述技术、原理，给予理论支持；下篇提供较大的信息量，开拓科研思路，两部分内容互为补充，提供了一个完整的内容体系。

李元 主编 陈松森 王渭池 副主编



化学工业出版社
生物·医药出版分社

现代生物技术制药丛书

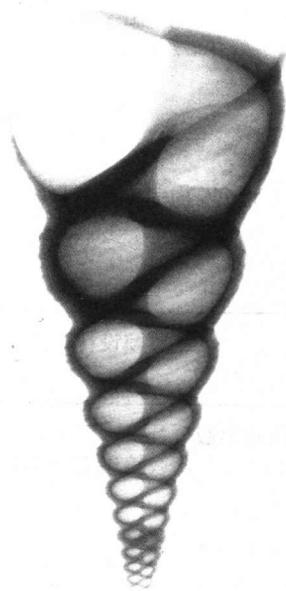
基因工程药物

Genetically Engineered Pharmaceuticals

第二版

李元 主编 陈松森 王渭池 副主编

藏书



化学工业出版社

生物·医药出版分社

·北京·

图书在版编目 (CIP) 数据

基因工程药物/李元主编. —2 版. —北京: 化学工业出版社,
2007. 7

(现代生物技术制药丛书)

ISBN 978-7-122-00388-1

I. 基… II. 李… III. 遗传工程-药物-制造 IV. TQ464

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 066750 号

责任编辑: 杨燕玲 孟 嘉
责任校对: 宋 夏

装帧设计: 潘 峰

出版发行: 化学工业出版社 生物·医药出版分社
(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 刷: 大厂聚鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市延风装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张 22 字数 536 千字 2007 年 7 月北京第 2 版第 1 次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 49.00 元

版权所有 违者必究

本册主编与编写人员

主 编 李 元

副 主 编 陈松森 王渭池

编写人员 (以姓氏汉语拼音为序)

陈松森	中国医学科学院基础医学研究所	研究员
陈伟京	中国医学科学院基础医学研究所	副研究员
邓洁英	中国医学科学院协和医院	教授
方宏清	军事医学科学院生物工程研究所	副研究员
何红伟	中国医学科学院医药生物技术研究所	博士
洪 斌	中国医学科学院医药生物技术研究所	研究员
黄秉仁	中国医学科学院基础医学研究所	研究员
李 元	中国医学科学院医药生物技术研究所	研究员
刘长征	中国医学科学院基础医学研究所	博士
刘 丽	空军总医院	教授
聂峰光	中国科学院过程工程研究所	副研究员
彭红卫	西藏药业企业研究中心	
齐小强	中国医学科学院医药生物技术研究所	博士
邵荣光	中国医学科学院医药生物技术研究所	研究员
王建伟	中国疾病预防控制中心病毒病预防所	副研究员
王渭池	中国科学院物理研究所	研究员
王 欣	中国医学科学院基础医学研究所	副研究员
吴从愿	中国医学科学院协和医院	教授
肖成祖	军事医学科学院生物工程研究所	研究员
熊安琪	中国医学科学院基础医学研究所	博士
杨 伟	西藏药业企业研究中心	
张 敏	中国科学院微生物研究所	助理研究员
张艳丽	中国医学科学院基础医学研究所	博士
赵 斌	西藏药业企业研究中心	

目 录

上篇 原理和技术篇

第 1 章 基因工程药物的概况及发展趋势	3
1.1 基因工程药物发展概况	3
1.1.1 基因工程药物发展简史	3
1.1.2 基因工程药物现状	3
1.1.3 我国基因工程药物的发展	7
1.1.4 基因工程制药的特点	8
1.1.5 基因工程药物与人类基因组、后基因组研究	9
1.2 基因工程药物的发展趋势	9
1.2.1 研发新型生物药物的新模式	10
1.2.2 人类基因组计划与基因工程新药的研发	11
1.2.3 药物靶标天然配基的发现与新药的研发	11
1.2.4 构建生物分子库以发现新药	12
1.2.5 蛋白质工程与新药研究	12
1.2.6 糖基化工程与新药研究	14
1.2.7 代谢工程-组合生物学与新药研发	15
1.2.8 新型生物药物制剂的研究	15
参考文献	15
第 2 章 基因工程基本原理	16
2.1 基因工程的定义及发展沿革	16
2.1.1 基因工程的定义	16
2.1.2 基因工程的发展沿革	16
2.2 基因工程的主要研究内容	18
2.2.1 获得具有遗传信息的目的基因	18
2.2.2 选择基因载体获得重组 DNA	18
2.2.3 将重组 DNA 分子导入宿主细胞	18
2.2.4 鉴定带有目的基因的克隆	18
2.2.5 目的基因的扩增及获得目的产物	18
2.3 基因工程的主要操作技术	19
2.3.1 聚合酶链反应	19
2.3.2 DNA 的序列测定	24
2.3.3 基因文库的构建	26
2.4 基因工程常用的工具酶	33
2.4.1 核酸限制性内切酶	33
2.4.2 DNA 连接酶	36
2.4.3 DNA 聚合酶	36

2.4.4 核酸修饰酶	39
2.4.5 其他工具酶	39
2.5 基因表达的主要体系及载体简介	40
2.5.1 原核表达体系	40
2.5.2 真核生物表达体系	52
2.5.3 转基因动物	56
2.5.4 转基因植物	58
参考文献	59
第3章 基因工程制药的下游技术	60
3.1 基因工程菌的培养	60
3.1.1 基因工程菌的规模化培养	60
3.1.2 基本发酵设备及其应用	69
3.2 基因工程菌细胞的破碎	73
3.2.1 微生物细胞壁结构特点	73
3.2.2 常用破碎技术	76
3.3 基因工程动物细胞的大量培养技术	81
3.3.1 动物细胞培养技术的发展	81
3.3.2 细胞培养环境条件的控制	83
3.3.3 动物细胞培养方法	86
3.3.4 动物细胞培养生物反应器	89
3.3.5 动物细胞大量培养微载体系统	91
3.3.6 动物细胞培养存在的问题	94
3.3.7 基因工程动物细胞培养的产业化应用	95
3.4 基因重组蛋白的分离和纯化	95
3.4.1 基因重组蛋白的主要分离技术	96
3.4.2 基因重组蛋白的纯化方法	101
3.4.3 基因重组蛋白的分析和鉴定	106
参考文献	113

下篇 药 物 篇

第4章 基因重组细胞因子	117
4.1 干扰素类	117
4.1.1 干扰素的结构与特性	117
4.1.2 干扰素的生物活性及应用	122
4.2 白介素类	129
4.2.1 白介素类的种类、结构与特性	129
4.2.2 白介素的生物活性和临床应用	132
4.3 集落刺激生长因子	135
4.3.1 集落刺激生长因子的种类、结构及性质	135
4.3.2 集落刺激生长因子的生物活性及临床应用	139
4.4 红细胞生成素	144
4.4.1 红细胞生成素的结构与性质	144
4.4.2 红细胞生成素的生物活性及临床应用	145

4.5	干细胞因子	147
4.5.1	干细胞因子的结构及其性质	148
4.5.2	干细胞因子的生物活性及其应用	149
4.6	血小板生成素	153
4.6.1	血小板生成素的结构和特性	154
4.6.2	血小板生成素的生物活性及其应用	156
4.7	肿瘤坏死因子及其变构体	158
4.7.1	肿瘤坏死因子的结构与性质	159
4.7.2	肿瘤坏死因子的生物活性及其应用	162
4.8	表皮生长因子	171
4.8.1	表皮生长因子的结构及性质	171
4.8.2	表皮生长因子的生物活性及临床应用	173
4.9	碱性成纤维细胞生长因子	176
4.9.1	碱性成纤维细胞生长因子概况	176
4.9.2	碱性成纤维细胞生长因子的结构与性质	177
4.9.3	碱性成纤维细胞生长因子的生物活性及临床应用	180
4.9.4	碱性成纤维细胞生长因子存在的问题	181
4.10	血小板衍生生长因子	182
4.10.1	血小板衍生生长因子的结构及性质	182
4.10.2	血小板衍生生长因子的生物活性及临床应用	183
4.11	角质细胞生长因子	184
4.11.1	角质细胞生长因子的结构和性质	184
4.11.2	角质细胞生长因子的生物活性和临床应用	185
	参考文献	187
第5章	基因重组激素	189
5.1	胰岛素	189
5.1.1	胰岛素的结构与性质	189
5.1.2	胰岛素的生物功能及临床应用	191
5.2	生长激素	195
5.2.1	生长激素的结构与性质	195
5.2.2	生长激素的生物作用及临床应用	197
5.3	降钙素	200
5.3.1	降钙素的结构和性质	200
5.3.2	降钙素的分析方法和生物合成途径	202
5.3.3	降钙素的生理活性及临床应用	203
5.3.4	基因工程降钙素的研究	207
5.4	心钠素及利钠多肽家族	208
5.4.1	利钠多肽家族成员的结构及其特性	209
5.4.2	利钠多肽的生物活性和应用	213
5.5	重组人脑利钠肽	217
5.5.1	脑利钠肽的结构和性质	217
5.5.2	脑利钠肽的生物活性和临床应用	218
5.6	胰高血糖素	219

5.6.1	胰高血糖素的结构及其性质	219
5.6.2	胰高血糖素的生物活性及临床应用	221
5.7	促甲状腺激素	222
5.7.1	促甲状腺激素的结构及性质	222
5.7.2	促甲状腺激素的生物活性和临床应用	225
5.8	甲状旁腺激素	227
5.8.1	甲状旁腺激素的结构及性质	227
5.8.2	甲状旁腺激素的生物活性和临床应用	229
5.9	促滤泡素	231
5.9.1	促滤泡素的结构和性质研究	231
5.9.2	促滤泡素的生物活性及临床应用	233
5.10	人绒毛膜促性腺激素	234
5.10.1	人绒毛膜促性腺激素的结构和性质	235
5.10.2	人绒毛膜促性腺激素的生物活性及其应用	236
	参考文献	238
第6章	基因重组溶血栓药物	240
6.1	血栓病	240
6.2	血栓形成和溶栓原理	240
6.2.1	凝血和抗凝血因子及凝血过程	241
6.2.2	纤溶和抗纤溶因子及溶纤过程	242
6.3	已被批准使用的溶栓药物	243
6.3.1	链激酶	243
6.3.2	双链尿型纤溶酶原激活剂——尿激酶	244
6.3.3	乙酰化纤溶酶原链激酶复合物	245
6.3.4	组织型纤溶酶原激活剂	245
6.3.5	组织型纤溶酶原激活剂的衍生物	246
6.4	正在研究的溶栓药物	247
6.4.1	葡激酶	248
6.4.2	单链尿型纤溶酶原激活剂——尿激酶原	249
6.4.3	吸血蝙蝠唾液纤溶酶原激活剂及其衍生物	252
6.4.4	组织型纤溶酶原激活剂衍生物	253
6.4.5	尿型纤溶酶原激活剂衍生物	253
6.4.6	tPA 和 scu-PA 等嵌合体	255
6.4.7	tPA 或 scu-PA 与单抗结合	255
6.4.8	其他	255
6.5	提高溶栓药物疗效的综合措施	257
6.6	水蛭素	257
6.6.1	水蛭素的结构与性质	257
6.6.2	水蛭素抑制凝血酶活性及其应用	258
	参考文献	261
第7章	基因重组可溶性受体及受体拮抗剂	262
7.1	受体和可溶性受体基本概念	262
7.1.1	受体	262

7.1.2 可溶性受体	263
7.2 可溶性受体的主要种类及其特性	264
7.3 肿瘤坏死因子可溶性受体	265
7.3.1 肿瘤坏死因子受体、可溶性受体的结构和性质	265
7.3.2 肿瘤坏死因子可溶性受体的生物活性及其应用	267
7.4 白介素 1 可溶性受体	269
7.4.1 白介素 1 受体、可溶性受体的结构和性质	270
7.4.2 白介素 1 可溶性受体的生物活性及其应用	271
7.5 白介素 4 可溶性受体	272
7.5.1 白介素 4 受体、可溶性受体的结构和性质	273
7.5.2 白介素 4 可溶性受体的生物活性及其临床应用前景	273
7.6 白介素 1 受体拮抗剂	274
7.6.1 白介素 1 受体拮抗剂的结构和性质研究	274
7.6.2 白介素 1 受体拮抗剂的生物活性及其临床应用	276
参考文献	277
第 8 章 基因工程血液代用品	278
8.1 基因重组血清白蛋白	279
8.1.1 血清白蛋白的结构及其性质	279
8.1.2 血清白蛋白的生物功能及其应用	280
8.2 基因重组人血红蛋白	281
8.2.1 血红蛋白结构和性质	281
8.2.2 血红蛋白的功能	282
8.2.3 血红蛋白的修饰及血液代用品	283
8.2.4 人血液代用品潜在应用价值及前景	286
参考文献	286
第 9 章 其他重组蛋白药物	287
9.1 血管内皮抑制素	287
9.1.1 血管内皮抑制素的结构与性质	287
9.1.2 血管内皮抑制素的生物活性及临床应用	288
9.2 人骨形态发生蛋白 2 与人骨形态发生蛋白 7	289
9.2.1 结构及性质研究	290
9.2.2 生物活性及其在骨科临床的应用	292
9.3 尿酸降解酶	295
9.3.1 尿酸降解酶的结构和特性	295
9.3.2 尿酸降解酶的生物活性及其在临床的应用	297
9.4 黏多糖- α -L-艾杜糖醛酸水解酶	298
9.4.1 黏多糖- α -L-艾杜糖醛酸水解酶的结构和性质	298
9.4.2 黏多糖- α -L-艾杜糖醛酸水解酶的生物活性及其在临床的应用	299
9.5 半乳糖苷酶	300
9.5.1 半乳糖苷酶的结构与特性	301
9.5.2 半乳糖苷酶的生物活性及对 Fabry's 病的治疗作用	301
9.6 白喉毒素-IL-2 融合蛋白	303
9.6.1 白喉毒素-IL-2 融合蛋白的构建及性质	303

9.6.2 白喉毒素-IL-2 融合蛋白的靶向生物活性及临床应用	305
参考文献	307
第 10 章 反义核酸药物	308
10.1 概述	308
10.2 反义核酸的种类	308
10.2.1 反义脱氧核糖寡核苷酸	309
10.2.2 反义 RNA	312
10.2.3 核酶	314
10.2.4 三链形成寡核苷酸	320
10.3 反义核酸的作用靶点及作用机制	321
10.3.1 反义核酸的作用靶点	321
10.3.2 反义核酸的作用机制	321
10.4 反义核酸药物的应用	322
10.4.1 肿瘤治疗中的应用	322
10.4.2 病毒性疾病治疗中的应用	323
10.4.3 心血管疾病治疗中的应用	324
10.5 非反义寡核苷酸	325
10.5.1 免疫调节剂 CpG DNA	325
10.5.2 适体	326
10.5.3 诱饵核酸	326
参考文献	326
第 11 章 RNAi 基因治疗药物	327
11.1 引言	327
11.2 RNAi 的原理	327
11.3 RNA 干扰药物	328
11.3.1 病毒载体 siRNA	328
11.3.2 非病毒载体 siRNA	329
11.4 结语	332
参考文献	332
中文索引	334
英文索引	338

上 篇

原理和技术篇

第 1 章 基因工程药物的概况及发展趋势

基因工程药物是指利用基因工程技术研制和生产的药物，主要包括重组蛋白多肽药物、反义核酸药物、DNA 药物和基因工程抗体等。

以基因工程、细胞工程、发酵工程和酶工程为主体的现代生物技术是影响国民经济的四大科学支柱（微电子、生物技术、新型材料和航天技术）之一，而以基因工程药物为中心的医药生物技术则是生物技术领域最为活跃、发展最为迅速的部分。

1.1 基因工程药物发展概况

1.1.1 基因工程药物发展简史

Cohen 等人的开创性工作拉开了基因工程研究的序幕。1973 年他们首次将带有四环素抗性和链霉素抗性的两种大肠杆菌质粒成功进行了重组，获得重组质粒，这种重组质粒转化至大肠杆菌后，可以复制并具有双亲质粒的遗传信息。1974 年他们又将具有青霉素抗性和红霉素抗性的金黄色葡萄球菌质粒和大肠杆菌质粒进行了重组，得到了重组质粒，该质粒转化至大肠杆菌后进行了复制，表达了来自金黄色葡萄球菌的抗青霉素抗性。同年他们又使非洲爪蛙的基因在大肠杆菌中成功获得表达。从此定向改造生物的崭新领域——基因工程正式诞生。

1976 年世界第一家应用 DNA 重组技术研制新药的公司美国 Genentech 公司成立，开创了基因工程制药——现代生物技术产业发展的新纪元。1982 年欧洲首先批准 DNA 重组的动物疫苗抗球虫病疫苗；同年美国和英国批准生产和使用了第一个基因工程药物重组人胰岛素，美国 Eli Lilly 公司从 Genentech 公司转让获得了生产基因工程胰岛素的证书，同时 Novo 和 Biogen S. A.（瑞士）公司也获得了生产该产品的权利，自此世界范围基因工程药物的研制和生产飞跃发展。

1.1.2 基因工程药物现状

迄今为止，国际上生物技术成果 60% 以上集中在医药领域，美国有 62% 的生物技术公司从事医药研究，日本则有 65% 生物技术企业从事药物研制。

据报道，至 2004 年底为止，全球基因工程药物销售额达 450 亿美元，自 1998~2004 年，该类药物销售额年增长率为 15%~33%。根据 2002 年的统计，全球基因工程药物销售额美国所占份额为 58%，欧盟已增长至 22%，日本为 9%，而其他国家仅占 11%。根据 IMS Health 公司调查资料显示，在美国、欧盟及日本已批准上市的生物技术药物有 584 种；2003 年前 50 种产品销售额占全球基因工程药物销售额 90.5%，达到 340 亿美元，而前 10 种的则占 50% 以上。2004 年美国制药协会成员企业对生物技术药物的研发投入达 388 亿美元。

到 2004 年底美国食品药品监督管理局（FDA）批准生产的生物技术药物共 84 种，如去除其中若干组织工程等产品及用不同表达体系生产的相同产品，则上市品种为 64 种（表 1-1）。

表 1-1 美国 FDA 批准的基因工程药物 (至 2004 年底)

名 称	商 品 名	生产公司名	批准时间	适应证
多肽				
甲状旁腺激素(大肠表达)	FORTEO	Eli Lilly	2002. 11	骨质疏松
利尿钠肽(大肠表达)	Natrecor	Scios	2001. 8	充血性心力衰竭
胰高血糖素(酵母表达)	Glucagen	Novo Nordisk	1998. 6	低血糖症
激素				
1. 人生长激素				
(1) 大肠杆菌表达				
	BioTropin	Biotech General	1995. 5	矮小症
	GenoTropin	Pharmacia	1995. 8	
	Humatrope	Eli Lilly	1996. 8	
	Norditropin	Novo Nordisk	1995. 5	
	Nutropin Depot	Genentech	1999. 12	
	Nutropin AQ	Genentech	1993. 11	
	Protropin	Genentech	1985. 10	
	SOMAVERT(PEG 化)	Nektar/ Pfizer	2003. 3	
(2) 哺乳动物细胞表达				
	Saizen(Mouse C127)	Serono S. A	1996. 10	
	Zorbtive(Mouse C127)	Serono S. A	1996. 8	
2. 胰岛素				
(1) 大肠杆菌表达				
	Humulin	Eli Lilly	1982. 10	糖尿病
胰岛素突变体	Humalog	Eli Lilly	1996. 6	
	Humalog Mix75/25	Eli Lilly	1996. 6	
	Apidra	Sanofi-aventis	2004. 4	
(2) 酵母表达				
	Novolin	Novo Nordisk	1982. 10	
	Novolin L	Novo Nordisk	1991. 6	
	Novolin N	Novo Nordisk	1992. 7	
	Novolin R	Novo Nordisk	1991. 6	
	Novolin 70/30	Novo Nordisk	1991. 6	
	Velosulin	Novo Nordisk	1999. 7	
胰岛素突变体	NovoLog	Novo Nordisk	2000. 5	
3. 促滤泡素 β	Follistim (CHO)	Akzo Nobel	1997. 9	不孕症
4. 促滤泡素 α	Gonal-F (CHO)	Serono S. A.	1998. 9	不孕症
5. 人绒毛膜促性腺激素				
	Ovidrel	Serono S. A.	2000. 9	不孕症
6. 促甲状腺素	Thyrogen(CHO)	Genzyme	1998. 12	测血清甲状腺蛋白
酶				
1. 组织纤溶酶				
原激活剂突变体				
(1) 大肠杆菌表达	Retepase	Centocor	1996. 10	急性心肌梗死
(2) 哺乳动物细胞表达	TNKase(CHO)	Genentech	2000. 6	
2. 组织纤溶酶				
原激活剂	Activase(CHO)	Genentech	1987. 11	
3. 尿酸降解酶(酵母表达)	Elitek	Sanofi-Synthelabo	2002. 7	血尿酸症
4. 尿酸酶(胎肾细胞表达)	Abbokinase	Abbott	2002. 10	肺栓塞
5. 黏多糖 α -L-艾杜糖醛酸水解酶	Aldurazyme	Genzyme	2003. 4	黏多糖贮积病
	(CHO)			
6. 葡萄糖脑苷酯酶	Cerezyme(CHO)	Genzyme	1994. 5	Gaucher's 病
7. 半乳糖苷酶 β	Fabrazyme(CHO)	Genzyme	2003. 4	Fabry's 病

续表

名 称	商 品 名	生产公司名	批准时间	适应证
8. DNA 酶	Pulmozyme(CHO)	Genentech	1993. 12	囊性纤维化
细胞因子				
1. 粒细胞集落刺激因子	Neupogen(大肠表达)	Amgen	1991. 2	白细胞减少
2. 粒细胞巨噬细胞刺激因子 (酵母表达)	Leukine(Sargamostim)	Berlex Laboratories	1991. 3	自体骨髓移植急性白血 病化疗引起的白细胞 中毒
3. 白介素 1 受体拮抗剂	Kineret(大肠表达)	Amgen	2001. 11	类风湿性关节炎
4. 白介素 11(大肠表达)	Neumega	Wyeth	1997. 11	血小板减少
5. 白介素 2(大肠表达)	Proleukin	Chiron	1992. 5	肾瘤、黑色素瘤
6. 干扰素 α facon-1(大肠表达)	Infergen	interMune/Amgen	1997. 10	丙肝
7. 干扰素 α 2a(大肠表达)	Roferon-A	Hoffmann-La Roche	1986. 6	乙肝 丙肝白血病
	Regasys (PEG 化)	Roche/Nektar	2002. 10	kaposi's 肉瘤等
8. 干扰素 α 2b(大肠表达)	Intron A PEG-Intron	Schering-Plough	1986. 6	乙肝 丙肝 非甲 非乙型肝炎 白血病 kaposi's 肉瘤等
	Rebetron(联合病毒唑)	Schering-Plough	1998. 6	
9. 干扰素 β 1b(大肠表达)	Betaseron	Berlex/Chiron	1993. 8	多发性硬皮病
10. 干扰素 γ 1b(大肠表达)	Actimmune	InterMune	1990. 12	慢性肉芽肿、重度恶 性骨骼石化症
11. 干扰素 α N3(人白细胞 诱导表达)	Alferon	Interferon Sciences	1989. 10	生殖器疱疹
12. 干扰素 α n1(人成淋巴 细胞诱导表达)	Wellferon	GlaxoSmithKline	1999. 3	丙肝
13. 干扰素 β 1a(CHO)	Avonex	Biogen/Idex	1996. 5	多发性硬皮病
	Rebif	Serono S. A. /Pfizer		
14. 角化细胞生长因子	Kepivance(大肠表达)	Amgen	2004. 12	血癌化疗引发的重 度口腔黏膜炎
15. 血小板衍生生长因子 (酵母表达)	Regranex Gel (gel becaplermin)	Chiron	1997. 12	糖尿病足溃疡
16. 红细胞生成素突变体(CHO)	Aranesp	Amgen	2001. 9	肾性贫血
17. 红细胞生成素(EPO)	Epogen	Amgen	1989. 6	肾性贫血
	Procrit	Ortho Biotech	1990. 12	
18. 骨形态发生蛋白 2 (CHO)	INFUSE Bone Graft/ LT-CAGE	Wyeth and Medtronic Sofamor Danek	2002. 7	脊骨退行性病变的 脊骨融合
19. 骨形态发生蛋白 7(CHO)	Osigraft	Stryker	2001. 8	胫骨骨折
凝血因子				
1. 凝血因子 VIIa(BHK 表达)	NovoSeven	Novo Nordisk	1999. 3	血友病 A 或 B
2. 凝血因子 IX(CHO 表达)	BeneFix	Wyeth	1997. 2	血友病 B
3. 血友病因子 VIII	Bioclata	Aventis Behring	1993. 12	血友病 A
	Helixate(BHK)	Aventis Behring	1994. 2	
	Kogenate FS(BHK)	Bayer	1989. 9	
	Recombinant r AHF(CHO)	Baxter Healthcare	1992. 2	
4. 因子 VIII	ReFacto(CHO)	Wyeth	2000. 3	血友病 A
其他活性蛋白				
1. 白喉毒素-白介素 2 融合蛋白	Ontak(大肠表达)	Ligand Pharmaceuticals	1999. 2	T 细胞淋巴瘤
2. 水蛭素(酵母表达)	Refludan	Berlex Laboratories	1998. 3	抗血凝
3. 淋巴细胞功能相关抗 原-Fc 融合蛋白	Amevive(CHO)	Biogen/Idex	2003. 1	中重度银屑病

续表

名 称	商 品 名	生产公司名	批准时间	适应证
4. 肿瘤坏死因子受体-Fc 融合蛋白	ENBREL(CHO)	Amgen/Wyeth	1998. 11	中重度类风湿性关节炎、银屑病
5. 活化蛋白 C	Xigris	Eli Lilly	2001. 11	脓毒症
疫苗				
1. OspA 脂蛋白(大肠表达)	LYMERix	GlaxoSmithkline	1998. 12	预防莱姆病
2. 乙肝疫苗(酵母表达)	Engerix-B	GlaxoSmithkline	1989. 9	预防乙肝
	Recombivax-HB	Merck	1986. 7	
治疗用抗体				
1. 抗血管上皮生长因子抗体	Avastin(人源化)(CHO)	Genentech	2004. 2	转移性结肠癌或直肠癌
2. 抗 CD20 抗体	Bexxar(鼠源 杂交瘤)	Corixa Corp and GlaxoSmithKline	2003. 6	CD20 ⁺ B 细胞非霍奇金淋巴瘤
	Rituxan(嵌合 CHO)	IDEC/Genentech	1997. 11	
	Zevalin(鼠源、杂交瘤)	IDEC	2002. 2	
3. 抗 CD52 抗体	Campath(人源化)(CHO)	Ilex Oncology/ Millennium Pharmaceuticals/ Berlex Laboratories	2001. 5	B 细胞慢性淋巴细胞白血病
4. 抗表皮生长因子受体抗体	Erbix(嵌合, 鼠骨髓瘤)	ImClone/BMS	2004. 2	转移性结肠癌或直肠癌
5. 抗 HER-2 抗体	Herceptin(人源化 CHO)	Genentech	1998. 9	转移性乳腺癌
6. 抗肿瘤坏死因子 α 抗体	Humira(人源)	CAT/Abbott	2002. 12	重度类风湿性关节炎
	Remicade(嵌合 NSO)	Centocor	1998. 8	Crohn's 病
7. 抗 CD33 抗体	Mylotarg(人源化 NSO)	Celltech/Wyeth	2000. 5	CD33 ⁺ 急性髓性白血病
8. 抗 CD3 抗体	Orthoclone OKT3 (鼠源 杂交瘤)	Ortho Biotech	1986. 6	肾移植急性排斥
9. 抗 CD11a 抗体	Raptiva(人源化 CHO)	Xoma/Genentech	2003. 10	慢性中重度银屑病
10. 抗 GP II b/III a	ReoPro(嵌合 NSO)	Centocor	1994. 12	抗血栓
11. 抗 CD25 抗体	Simulect(嵌合 鼠骨髓瘤)	Novartis	1998. 5	肾移植急性排斥
	Zenapax(人源化 CHO)	Hoffmann-La Roche	1997. 12	
12. 抗呼吸道合胞病毒 F 蛋白抗体	Synagis(人源化 NSO)	MedImmune	1998. 6	防治小儿下呼吸合胞病毒感染
13. 抗整合蛋白 $\alpha 4$ 抗体	Tysabri(人源化 CHO)	Biogen Idec	2004. 11	复发的多发性硬化症
14. 抗 IgG 抗体	Xolair(人源化 CHO)	Genentech/ Tanox Norvatis	2003. 6	中重度持续性哮喘

有关体内诊断用的鼠源单抗成像剂 6 种、组织工程产品 4 种未列表内。

迄今为止, 美国拥有世界上最发达的生物技术药物制造业, 无论在新型药物研发、生产、临床应用及市场份额等各方面均显著领先于其他国家。

表 1-2 2003 年 6 月~2004 年 6 月全球生物技术药物销售额前 10 位的产品

产 品 名	上市时间	销售额/百万美元	在生物技术药物销售额中的比例/%	表达系统
Erypo(EPO- α)	1988. 9	4 113 476	10. 2	动物细胞
Epogen(EPO- α)	1989. 6	3 026 940	7. 5	动物细胞
Remicade(抗 TNF- α 嵌合抗体)	1998. 9	2 273 026	5. 6	动物细胞
Enbrel(TNF α R-Fc 融合蛋白)	1998. 11	2 022 048	5. 0	动物细胞
Aranesp(EPO 突变体)	2001. 5	1 990 823	4. 9	动物细胞
Rituxan(抗 CD20 嵌合抗体)	1997. 12	1 933 963	4. 8	动物细胞

续表

产 品 名	上市时间	销售额/百万美元	在生物技术药物销 售额中的比例/%	表达系统
Neulasta(PEG 化 G-CSF)	2002.3	1 528 998	3.8	大肠杆菌
Neupogen(G-CSF)	1991.1	1 362 278	3.4	大肠杆菌
Avonex(干扰素 $\beta 1a$)	1996.5	1 261 842	3.1	动物细胞
Herceptin(抗 EGF R II 人源化抗体)	1998.10	826 801	2.0	动物细胞
Humalog(胰岛素突变体)	1996.2	809 715	2.0	大肠杆菌

由表 1-2 中可见,上述 10 种产品占全部生物技术药物销售额的 52.3%,其中绝大多数均采用动物细胞体系进行表达。

(李 元)

1.1.3 我国基因工程药物的发展

我国基因工程制药始于 20 世纪 80 年代中期,起步较晚,由于国家的高度重视,近年来有较大发展,目前已初具规模。其中 IL-2、干扰素 α 、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、促红细胞生成素(EPO)、生长激素及尿激酶原等研制从 20 世纪 80 年代便已开展,前三种 90 年代中期在国内获准上市,与国外几近同步。以大肠杆菌为表达体系的基因工程药物不少已用于临床,其中如表皮生长因子(EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、肿瘤坏死因子(TNF) α 、链激酶(rSK)、血管内皮抑制素等均在国内外先行上市。在基因治疗及重组疫苗研制方面也取得显著进展,如批准了国际上第一个基因治疗药物 P53 腺病毒注射液。表 1-3 列出了至 2004 年为止我国已批准上市的生物技术药物。

表 1-3 我国已批准上市的生物技术药物(至 2004 年底)

名 称	适 应 证	生 产 单 位
1. 干扰素		
IFN- $\alpha 1b$ *	乙型肝炎、丙型肝炎	深圳科兴等
IFN- $\alpha 2a$	乙型肝炎、丙型肝炎	长春生物制品所等
IFN- $\alpha 2b$	乙型肝炎、丙型肝炎	天津华立达等
IFN- γ	类风湿性关节炎	丽珠药业
2. 白介素 2		
IL-2	癌症辅助治疗	四环生物等
125 Ala IL-2*	癌症辅助治疗	北京双鹭药业
125 Ser IL-2*	癌症辅助治疗	山东泉港药业等
3. G-CSF(粒细胞集落刺激因子)	白细胞减少症	北医联合等
4. GM-CSF(粒细胞巨噬细胞集落刺激因子)	白细胞减少症	杭州九源等
5. TNF- α (肿瘤坏死因子 α)	癌症辅助治疗	三九药业等
6. EPO(红细胞生成素)	肾性贫血	沈阳三生药业等
7. SK*(链激酶)	溶血栓	上海医大实业等
8. SAK*(葡激酶)	溶血栓	中科院上海植生所等
9. bFGF*(碱性成纤维细胞生长因子)		
人 bFGF	创伤、烧伤(外用)	北京双鹭药业等
牛 bFGF 融合蛋白	创伤、烧伤(外用)	珠海东大药业等
10. EGF*(表皮生长因子)	创伤、烧伤	四环生物等
EGF 衍生物*	创伤、烧伤	深圳华生元
11. GH(生长激素)	矮小症	联合赛尔公司等
12. 血管内皮抑制素*	肿瘤	烟台麦得津生物工程公司
13. 人胰岛素	糖尿病	通化东宝等